·综述与专论·

运动康复改善冠状动脉微循环障碍的相关机制研究进展

高桂英，胡阳，张世益，孟怡，邓洁*

650051 云南省昆明市，昆明医科大学附属延安医院全科医学科

*通信作者：邓洁，主任医师；E-mail：dengjie222@yeah.net

【摘要】 冠状动脉微循环障碍是指冠状前小动脉和小动脉结构和/或功能异常所致的临床综合征，与急性冠脉综合征、冠状动脉罪犯血管再通及心力衰竭等心血管疾病预后生存密切相关。作为心血管疾病预防和治疗的非药物干预手段，运动康复通过信号分子改善冠状动脉微循环障碍患者的内皮功能和氧化炎症刺激，恢复线粒体自噬水平，诱导血管周围脂肪组织功能恢复等。本文就运动康复干预冠状动脉微循环障碍的相关研究进展进行综述，旨在为运动康复治疗冠状动脉微循环障碍提供更多思路及参考。

【关键词】 冠状动脉微循环障碍；运动康复；内皮功能障碍；线粒体自噬；血管周围脂肪组织

【中图分类号】 R 331.37 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0286

Research Progress on the Mechanism of Exercise Rehabilitation in Improving Coronary Microcirculation Disorder

*GAO Guiying，HU Yang，ZHANG Shiyi，MENG Yi，DENG Jie**

Department of General Medicine，Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University，Kunming 650051，China

**Corresponding author：DENG Jie，Chief physician；E-mail：dengjie222@yeah.net*

【Abstract】 Coronary microcirculation disorder refers to the clinical syndrome caused by the abnormal structure and/or function of the precoronary arterioles and arterioles，which is closely related to the prognosis of cardiovascular diseases such as acute coronary syndrome，coronary offender vascular revascularization and heart failure.As a non-drug intervention for the prevention and treatment of cardiovascular diseases，exercise rehabilitation improves endothelial function and oxidative inflammation stimulation in patients with coronary microcirculation disorders through signaling molecules，restores mitochondrial autophagy level，and induces functional recovery of perivascular adipose tissue.This article reviews the research progress of exercise rehabilitation intervention in coronary microcirculation disorder，aiming to provide more ideas and references for exercise rehabilitation treatment of coronary microcirculation disorder.

【Key words】 Coronary microcirculation disorder；Sports rehabilitation；Endothelial dysfunction；Mitochondrial autophagy；Perivascular adipose tissue

随着冠状动脉造影（CAG）、核素灌注等影像技术的普及，冠状动脉微循环障碍（coronary microcirculation disorder，CMD）检出率逐渐上升。CMD是指冠状前小动脉和小动脉结构和/或功能异常所致的临床综合征，与急性冠脉综合征、冠状动脉罪犯血管再通及心力衰竭等心血管疾病预后生存密切相关[1-2]。目前CMD的发病机制尚不完全清楚，多数学者认为与冠状动脉微血管功能和或结构障碍有关。前者主要由一氧化氮（NO）不足引起的血管内皮功能障碍引起，内皮素等血管收缩因子引起血管平滑肌收缩导致微血管痉挛也有一定影响。而结构障碍则主要与微血栓形成、微血管重构及管腔狭窄、心肌间质细胞肿胀压迫、血管纤维化及心肌肥

基金项目：云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划（H-2019022）；昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程培养经费支持项目（2021-SW（省）-05）

引用本文：高桂英，胡阳，张世益，等. 运动康复改善冠状动脉微循环障碍的相关机制研究进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0286.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

GAO G Y，HU Y，ZHANG S Y，et al. Research progress on the mechanism of exercise rehabilitation in improving coronary microcirculation disorder［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

大、心室充盈引起的机械压迫等有关[2]。在 CMD 的发病机制中，内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激、血管稀疏、胰岛素抵抗、线粒体自噬等多因素参与其中[1]。循证医学数据表明，以"运动"为核心的心脏康复治疗通过改善 CMD 患者生活方式、提高生活质量，可降低再入院率和死亡率[2-3]。运动康复是指通过传统和现代的运动方式促进组织修复，恢复运动能力的多学科交叉模式，包括有氧运动、抗阻运动、联合运动等。既往研究认为，降低成年人全因死亡率的益处阈值与身体活动似乎呈剂量依赖关系[4]，但也有学者指出长期参加剧烈耐力运动可能与心房颤动、心脏重构和冠状动脉硬化等心血管不良事件风险增加相关[5]。由此，WHO 建议所有成年人每周应进行至少 150~300 min 的中等强度有氧运动，或 75~150 min 的高强度有氧运动[6]。

研究表明，对于 CMD 患者，除药物治疗如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、雷诺嗪、雌激素替代疗法以及丹参黄芪等中药治疗外，运动康复是其治疗的重要手段[3]。适当强度的运动训练可以减少活性氧和炎症因子产生，减轻心肌纤维化和细胞凋亡，改善内皮功能和线粒体自噬水平，调控心血管危险因素，从而改善冠状动脉微循环障碍[7]。本文就运动康复治疗冠状动脉微循环障碍及其相关机制进行综述如下。

1 文献检索策略

以"Coronary microcirculation disorder""Sports rehabilitation""Mitochondrial autophagy""Perivascular adipose tissue""inflammation""Oxidative stress"为英文检索词，检索 PubMed、Web of Science 数据库；以"冠状动脉微血管疾病""运动训练""线粒体自噬"为中文检索词，检索中国知网、万方数据知识服务平台，检索时间为 2012 年 1 月—2024 年 7 月。纳入标准：文献内容涉及 CMD 发病机制与运动训练改善心血管疾病相关机制。排除标准：可信度低及质量不佳的文献。最终纳入文献 61 篇。

2 运动康复改善内皮功能障碍

内皮功能障碍是冠状动脉微循环障碍的主要发病机制[2]，与较差的临床预后相关，主要是由于血管收缩舒张功能失衡引起，表现为血管扩张剂［如 NO、硫化氢（H2S）］的生物利用度降低和/或内皮源性收缩因子（如 ET-1）的增加导致内皮依赖性血管舒张损害。NO 的表达水平与内皮功能密切相关，病理性剪切应力和低水平内皮祖细胞（endothelial progenitor cells，EPCs）动员通过影响 NO 的产生而介导微血管内皮功能障碍。研究发现有氧运动通过调控剪切力和 EPCs，增加 NO 的合成显著增强内皮功能。

2.1 运动与 NO

运动通过上调 NO 水平改善微血管内皮功能。研究发现，8 周有氧运动促进 apelin、adropin 释放，抑制促内皮型一氧化氮合酶（eNOS）解偶联的非对称性二甲基精氨酸（ADMA）表达，而后激活磷脂肌醇 3- 激酶（PI3K）/ 蛋白激酶 B（Akt）/ 细胞外信号调节激酶（ERK1/2）、腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）、血管内皮生长因子受体 2（VEGFR-2）/ERK 信号通路途径调节 NO 的表达[8]。常规运动通过增加 eNOS、线粒体解偶联蛋白 2（UCP2）和脂联素水平上调 NO 的产生，降低硫氧还蛋白相互作用蛋白（TXNIP）/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎症小体信号级联反应[9]。且定期有氧运动训练可显著降低 ETA 受体介导的 ET-1 血管收缩张力[10]。

体育活动刺激骨骼肌细胞分泌释放具有潜在心脏有益的肌因子，例如鸢尾素、脑源性神经营养因子（BDNF）、骨蛋白、β 氨基异丁酸（BAIBA）等。其中鸢尾素是一种主要由骨骼肌分泌的运动诱导多肽，BOSTROM 等[11]发现运动通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α（PGC-1α）上调Ⅲ型纤连蛋白结构域包含蛋白 5（FNDC5）表达，并在血液中被蛋白酶剪切成鸢尾素。高水平鸢尾素可增加心肌微血管内皮细胞 NO 表达，抑制活性氧（ROS）/NLRP3 通路减少促炎因子和 ROS 的产生，延缓 EPCs 衰老，改善内皮功能障碍[12]。最近的研究发现鸢尾素与 H2S 通过介导共同途径 PGC-1α/ 信号调节因子 1（SIRT1）通路增强心脏保护作用[13]。

2.2 运动与剪切应力

在运动训练期间引起的血流动力学改变增加血流剪切应力，导致内皮细胞管腔上的糖萼结构舒展，激活钙通道，诱导平滑肌松弛，调控内皮基因表达，改善心血管病患者的微血管功能[14]。低强度、振荡剪切应力通过下调内皮保护性转录因子［Kruppel 样因子 2 和 4（KLF2、4）、核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）］表达，上调炎症相关转录因子［核转录因子 -κB（NF-κB）、激活蛋白 1（AP-1）、低氧诱导因子 1α（HIF-1α）］、黏附趋化因子［细胞间黏附因子 1（ICAM-1）、血管细胞黏附因子 1（VCAM-1）、单核细胞趋化蛋白 1（MCP-1）］、细胞焦亡相关蛋白（caspase-1）和促血管生长血管重塑因子［VEGF、血小板衍生生长因子（PDGF）、基质金属蛋白酶（MMPs）、转化生长因子 1 和 3（TGF-β1、3）］的表达，刺激氧化酶解偶联产生过多的 ROS，提高内质网应激[15]等介导下游效应如血管通透性增加和微血管重构等，也可通过 Fas 途径介导血管平滑肌细胞凋亡。最近一项研究发现，病理性机械应力会扰乱线粒体稳态、引发线粒体功能障碍[16]。另一方面，层流剪切应力除了上调内皮保护因素分泌

外，还通过调节miRNA-29b-3p/CX3CL1轴、Hippo/YAP通路来减少细胞凋亡及平滑肌细胞迁移[17]，以及调控线粒体生物发生等。运动训练可通过增加血流层流剪切应力调控内皮功能的恢复。如MA等[18]发现运动以过氧化物酶体增值物活化受体γ（PPARγ）依赖的方式在层流剪切应力下增加内皮中含FUN14域蛋白1（FUNDC1）的表达，延缓因年龄带来的冠状动脉内皮细胞衰老。此外，有氧运动诱导剪切应力产生对内皮细胞的保护作用与上调apelin、adropin和下调ADMA水平有关[8]。未来维持血管生理性机械应力或许是治疗CMD的重要潜在靶点。

2.3 运动与EPCs

冠状动脉微血管保持完整性的机制涉及内皮细胞和的修复和替换过程，EPCs在微血管内皮细胞的维持中起着重要的作用[19]。在此过程中，早期EPCs不一定会分化成成熟内皮细胞（CECs）融入脉管系统，但其可能会短暂地停留在受损区域，旁分泌多种调节因子如粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、MMP-9、VEGF、PDGF、TGF-β等[20]介导PDGF-BB/PDGFR-β轴、MRTFs-SRF-CArG轴等途径，抑制血小板聚集和血管平滑肌细胞表型转换，诱导心淋巴管密度增加，刺激新生血管形成。在慢性缺血缺氧状态下，运动训练上调EPCs动员，使VEGF浓度显著增高，促进血管损伤后再修复。运动通过剪切应力介导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（NOXs）/ROS轴、VEGF/RAS轴、Wnt/Notch轴、microRNA、PI3K/Akt/GSK3β等各种信号通路提高EPCs从骨髓动员到循环血液中分化为CECs，促进受损血管修复和再内皮化，调控血管新生，抑制新生内膜增生阻止血管变窄，抑制血管壁的炎性反应，从而改善冠状动脉微血管功能障碍。一项系统综述发现5 min高强度（100% VO_{2max}）的有氧运动足以增加EPCs数量，而低于运动临界下限或大强度、长时间运动的运动量可能会抑制EPCs动员的生理过程[21]。心血管疾病患者和健康个体进行持续的有氧运动（3~5次/周，40~60 min/次，65%~75% VO_{2max}）似乎更能促进EPCs动员。有氧运动通过减少瘦素信号并上调安静的造血干细胞生态位因子来减少炎性白细胞的造血输出[22]。研究发现运动还通过诱导环氧二十碳三烯酸（EET）产生，促进EPCs的血管生成功能和调节血管张力，进而在心脏保护中起作用[23]。对心血管疾病患者静脉给药EPCs亦可改善其运动能力和左心室功能，EPCs捕获支架（表面有EPCs抗体的不锈钢支架）是冠状动脉支架另一个潜在应用[24]。

3 运动康复改善氧化应激和炎症刺激

慢性心肌缺血缺氧增强机体氧化应激，导致过量ROS堆积，诱导细胞凋亡，刺激炎症介质释放和脂质过氧化，使血管内皮功能受损，促进心肌纤维化及心室重构，从而介导CMD的发生。过量ROS与炎症细胞互相影响，形成氧化应激-炎症刺激的恶性循环。研究表明，有氧运动训练刺激PPARβ/δ表达，提高超氧化物歧化酶（SOD）表达来增强对氧化应激的适应[25]，这种适应性反应涉及NF-κB、SOD、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和PGC-1等因子，其中NF-κB是炎症反应和氧化应激的关键核转录因子，NF-κB促进黏附分子和促炎因子的释放，上调NLRP3炎性小体表达。运动通过选择性抑制NF-κB改善血流调节并减少全身炎症[26]。此外，运动通过上调Nrf2表达和抑制Janus蛋白酪氨酸激酶2（JAK2）/信号转导和转录激活子3（STAT3）级联反应[27]增强抗氧化能力，减少促炎信号。但也有报道称，长期过度运动反而会降低Nrf2 mRNA的表达[28]。且运动过度也会增加ROS的形成，并诱导类似于感染的急性期免疫反应。

此外，运动促进骨骼肌分泌鸢尾素，血清鸢尾素水平升高与冠状动脉粥样硬化负担减轻相关[29]。血清鸢尾素分泌水平可预测冠状动脉狭窄的严重程度[30]。鸢尾素通过抑制ROS/ p38 MAPK/ NF-κB信号通路减少白细胞和单核细胞对动脉壁表面的趋化黏附[31]，上调抗凋亡蛋白（如Bcl-2）表达减轻ox-LDL诱导的内皮细胞凋亡。

近年来，研究发现外泌体（extracellular vesicles，EVs）分泌的内容物miRNA调控运动对心血管的益处。作为一种新型细胞间通讯工具，EVs主要通过携带的内容物调节多种生物过程，如细胞免疫反应、炎症反应和细胞凋亡等。其中miRNA是一组由20~22个核苷酸组成的高度保守的非编码RNA，其作用机制主要是通过与靶基因的3′非翻译区（UTR）结合，促进基因沉默和抑制蛋白质翻译[32]。多种miRNA被证明参与了心肌肥大进程，例如miRNA-17-3p、miRNA-124、miRNA-133和miRNA-144等核酸的表达间接调控PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路。研究发现，有氧运动可通过调控miRNA表达介导心血管保护作用，例如运动通过上调miR-574-3p和抑制IL-6/JAK/STAT通路，减轻心肌间质纤维化的发生[33]。另外有氧运动上调miRNA-126表达，通过MAPK和PI3K/Akt信号级联促进血管生成。miRNA也被发现参与心肌细胞自噬的调控，运动上调miRNA-188-3p通过抑制自噬相关蛋白7（ATG7）翻译抑制心脏自噬[60]，从而在预防发生心肌梗死中发挥重要作用，miRNA-210则在运动介导BNIP3/NIX抑制线粒体自噬减轻心肌细胞损伤发挥作用[61]。体育锻炼也会上调部分miRNA如miRNA-342-5p、miRNA-1192表达，通过下调

caspase-3 来影响细胞抗凋亡作用，以及释放 miRNA-29b 和 miRNA-455 促进纤维化和肌细胞解偶联[32]。总之，miRNA 在多个方面通过调控不同信号分子影响运动所介导的心血管健康效应。

4 运动康复恢复线粒体自噬水平

线粒体功能对于维持冠状动脉微血管完整性起至关重要的作用。线粒体自噬水平过低或过高对冠状动脉微血管均有不利影响：敲除 ATG7 的小鼠出现自噬水平过低[34]，导致瘦素抵抗、血管收缩扩张功能障碍和葡萄糖摄取降低；应激条件下细胞自噬过度激活则介导细胞凋亡和线粒体功能障碍。研究发现，运动通过信号因子双向、动态调节线粒体自噬水平及通量，恢复心脏正常自噬水平来清除受损线粒体[14，35]。

线粒体质量控制系统包括线粒体的生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬，三者互相协调，维持线粒体正常功能，其中线粒体自噬是指内质网来源的细胞囊泡选择性吞噬受损或功能障碍的线粒体，通过与溶酶体融合降解来维持能量代谢和细胞稳态，PGC-1 是线粒体生物发生的主要调节因子，与 PPAR 相互作用促进脂肪酸氧化，与雌激素相关受体相互作用诱导血管形成[36]。目前认为线粒体自噬的调控机制包括有 BNIP3/FUNDC1/NIX 途径和 PINK1/Parkin 途径，其中 FUNDC1 介导的线粒体自噬通过 PGC-1α/Nrf1 途径与线粒体生物发生相互作用调节线粒体稳态，FUNDC1 磷酸化 Unc-51 样激酶 1 ser17 位点（ULK1ser17）介导自噬体成熟，其 LC3 相互作用区（LIR）与微管相关蛋白轻链 3-II（LC3- Ⅱ）相互作用进行线粒体分解，BNIP3 和 NIX 也通过 LIR 发挥作用[37]。PTEN 诱导假定激酶 1（PINK1）的积累诱导帕金蛋白（Parkin）磷酸化，从而介导线粒体自噬，此过程受到 Beclin-1、AMPK、线粒体融合蛋白 2（Mfn2）等表达因子的调控。近期研究发现，Nrf1 和 Nrf2 的敲除均会导致细胞 ROS 水平升高，但敲除 Nrf1 后细胞氧化损伤程度明显高于 Nrf2 的敲除，且由于 Nrf1 缺失而增加的 ROS 水平并没有因为 Nrf2 的急剧升高而清除，激活 Nrf1 可能是治疗心血管疾病的重要潜在靶点[38]。

研究发现，运动训练通过激活 AMPK/PGC-1a 途径增加高脂肪饮食小鼠骨骼肌自噬通量，调节内质网应激，减轻胰岛素抵抗[39]，同时长期运动通过干预 Nrf2 来调节多种线粒体酶激活 PGC-1，并诱导受损线粒体被自噬体选择性吞噬。CHEN 等[40]发现运动通过激活 IGF1/PI3K/AKT1/mTOR 信号通路抑制自噬促进心肌细胞蛋白合成，从而介导心脏生理性肥厚，同时观察到运动显著上调 VEGF 和 HIF-1α 基因表达诱导血管生成。JIANG 等[41]发现 5 周的有氧运动训练可以减轻缺血再灌注引起的小鼠心肌损伤，增加线粒体自噬相关蛋白 BNIP3、LC3- Ⅱ和热休克蛋白 70（HSP70）的表达，增强抗应激能力。PAQR-1/AdipoR1 信号与运动延缓小鼠年龄相关的肌肉细胞衰老密切相关[42]，另外运动训练和二氮氧化物通过增加 ATP 敏感的钾通道（KATP channel）表达降低 ROS 水平，改善呼吸和促进脂肪酸 β 氧化来防止线粒体功能障碍。

此外，鸢尾素通过 AMPK/PGC-1α 信号通路介导 Nrf、线粒体转录因子 A（Tfam）和 UCP2 的表达，抑制线粒体分裂相关动力蛋白 1（Drp1），恢复视神经萎缩 1（Opa1）和 Mfn2 的表达，减少线粒体过度裂变和促进线粒体融合，从而维持线粒体稳态[43]。

不同强度的运动训练对线粒体自噬水平的影响不同，例如在缺血性心力衰竭小鼠中，高强度间歇训练（HIIT）比中强度连续训练（MICT）更能促进线粒体自噬，而 MICT 则与压力过载心力衰竭显著改善相关[44]。值得注意的是，过度运动会上调心肌细胞线粒体自噬水平，导致心肌细胞坏死凋亡，应用自噬抑制剂 3- 甲基腺嘌呤（3-MA）一定程度上可减轻心肌损伤。不同运动强度及时间对线粒体自噬水平的影响机制尚需进一步探索。

5 运动康复改善脂质分布及胰岛素抵抗

肥胖、胰岛素抵抗等危险因素导致毛细血管通透性异常、微动脉瘤形成、细胞外基质过度沉积和动脉周围纤维化，从而引起冠状动脉微血管结构改变[19]。研究发现运动可改善脂质分布及胰岛素抵抗从而改善冠状动脉微循环。

在人体内，脂肪组织分为 3 种表型：白色脂肪组织（WAT）、棕色脂肪组织（BAT）和介于 WAT 与 BAT 之间的米色脂肪组织[45]，脂肪组织将体内的脂肪以脂滴（LD）的形式储存在细胞内，当体内脂肪量超出脂滴的存储能力时，脂肪细胞增生肥大，招募巨噬细胞极化为 M1 型，释放游离脂肪酸和有毒脂质（如神经酰胺、二酰基甘油），出现异位脂肪沉积、脂肪组织微环境改变及脂肪毒性，使内质网等细胞器功能失调并进一步释放 ROS 和炎症因子，促进胰岛素抵抗、瘦素抵抗、脂肪组织纤维重塑和全身慢性低度炎症的发展[46]，其机制与 PPAR-γ、MAPK、JNK 信号通路以及 toll 样受体 4 等有关。肥胖与胰岛素抵抗存在因果关系，高脂饮食诱导的胰岛素抵抗与高胰岛素血症与冠状动脉血管硬化密切相关[47]。研究发现运动可改善肥胖大鼠脂肪组织的胰岛素抵抗和脂滴面积大小[48]，其机制可能与脂联素水平升高、改善内质网应激及瘦素抵抗等有关。QIU 等[49]发现有氧运动通过信号级联反应在增加小鼠心脏葡萄糖利用率和脂肪酸氧化水平等方面发挥重要作用。运动也可以调节 LD 在骨骼肌线粒体不同区域数量

分布：例如12周运动训练（MICT、HIIT）可增加肥胖成年人骨骼肌细胞肌纤维间线粒体（IMF）区域LD数量，以支持运动期间最高能量消耗部位附近的线粒体能量需求[50]，且运动训练可能通过降低肌肉细胞肌膜下线粒体（SS）区域脂质含量或LD大小来减轻肥胖患者的胰岛素抵抗[51]。最近一项研究发现高脂饮食的雄性小鼠腹股沟WAT表型中的线粒体由于受到小GTP酶RalA激活而发生线粒体碎片化，其线粒体融合标志物表达降低，线粒体裂变相关蛋白的表达显著增加[52]，表明肥胖人群线粒体生物发生受损。研究发现，不论是MICT、HIIT还是抗阻运动均可靶向促进线粒体动力学，改善线粒体抗氧化能力，调节线粒体生物发生[53]。另外，肠道微生物及其代谢物功能失衡与肥胖相关代谢功能障碍存在联系[46]，有氧运动训练可以调节肠道微生物群丰度和群落结构，改变微生物菌群的疗法或许可以为预防和管理心血管疾病带来新的方法。

6 运动康复调节PVAT功能障碍

血管周围脂肪组织（perivascular adipose tissue，PVAT）作为一种特殊类型的脂肪贮存库，与相邻血管壁之间存在复杂双向影响作用。功能障碍的PVAT旁分泌、内分泌各种生物活性成分调控血管炎症、氧化应激和血管收缩舒张障碍的发生，促进动脉粥样硬化，对心脏微血管产生不利影响[54]。研究发现，运动通过控制脂肪细胞表型转化介导PVAT功能的恢复。

生理状态下，PVAT分泌脂联素、VEGF、NO、网膜素、WNT5a等舒张血管的脂肪因子[4-55]，以及血管生成素1-7（Ang1-7）、IL-4、IL-18及神经调节素4（NRG4）等抗炎因子来维持血管功能。病理状态下功能障碍的PVAT则上调瘦素和ROS产生来促进血管炎症和氧化应激发生。此外PVAT中含有各种免疫细胞群落（如淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等）[56]，在健康状态下一同参与PVAT对血管壁的抗炎、抗氧化、抗纤维化和抗收缩作用。PVAT是WAT、BAT和米色脂肪组织的混合型，在病理状态下发生表型的变化：肥胖和高脂饮食通过AMPK、mTOR、RAAS系统等机制增加PVAT体积，使其形成WAT样表型，促进UCP-1低表达和低线粒体数量，诱导PVAT功能障碍[55-57]。血管细胞与PVAT之间相互作用、双向通讯。血管氧化应激时，血管壁分泌4-羟基壬烯醛（4-HNE）扩散到PVAT中，激活脂肪细胞中的PPAR-γ受体，PVAT体积变小并转变为BAT样表型，导致脂联素、瘦素等血管松弛因子分泌上调，从而对抗血管氧化损伤。同样，PVAT脂肪细胞作为“生物传感器”感知血管壁分泌的炎症分子，其淋巴细胞转化为Th1辅助细胞，促进血管新生内膜的形成和炎症因子释放，导致血管壁硬化和血管炎症[58]。研究发现，运动可以改善PVAT功能障碍引起的动脉僵硬和细胞外基质重塑[59]，促进舒张血管的松弛因子释放，减轻促炎因子表达。此外，运动训练减轻对肥胖大鼠高脂饮食诱导的脂肪白化［脂肪酸结合蛋白4（FABP4）水平下调］，同时促进脂肪组织褐变（UCP1水平上升），且运动训练使高脂肪饮食大鼠组的血清瘦素水平降低、脂联素浓度和IL-10 mRNA表达水平升高，显著降低肥胖大鼠PVAT中脂滴面积的大小[57]，同时运动使得脂肪细胞中BMP4蛋白过度表达激活下游Smads和p38/MAPK信号通路，促进PVAT的褐变。SHI等[59]对心力衰竭小鼠模型进行6周有氧运动训练后发现运动可以提高PVAT脂联素水平和减轻交感神经过度兴奋。未来PVAT或许将是动脉疾病的预测因子和治疗靶点。

7 小结

运动康复在表观上可调节瘦素抵抗、胰岛素抵抗、肥胖等心血管危险因素，并通过不同的信号分子激活或抑制多层信号级联反应，在各细胞间进行细胞间信号通讯，实现对炎症因子释放、内质网应激、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡及病理性肥厚等多方面的调控。有规律的有氧运动已被证明有益于冠状动脉微血管功能恢复并降低总体疾病死亡率。但相关的临床实验受限于样本量低、入组和诊断标准不一以及终点指标不同等原因导致实验结果有较大差异，运动对冠状动脉微循环带来健康效益的分子机制仍在探索过程，未来需要更多循证医学数据来探索和优化CMD的运动康复方案。

作者贡献：高桂英负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；胡阳负责论文的设计、撰写进度把控；张世益负责论文修订及撰写；孟怡负责论文的编辑、整理；邓洁负责文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

高桂英 https://orcid.org/0009-0008-1873-3284

参考文献

［1］ABOUZID M R，ELDAHTOURY S，ELSHAFEI S M，et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary microvascular dysfunction：a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials［J］. Cureus，2024，16（1）：e52684. DOI：10.7759/cureus.52684.

［2］DEL BUONO M G，MONTONE R A，CAMILLI M，et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases：JACC State-of-the-art review［J］. J Am Coll Cardiol，2021，78（13）：1352-71. DOI：10.1016/j.jacc.2021.07.042.

［3］雍婧雯，田晋帆，杨雪瑶，等. 运动治疗冠状动脉微血管疾病的研究进展［J］. 中国循证心血管医学杂志，2021，13（4）：504-506. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2021.04.29.

[4] AREM H, MOORE S C, PATEL A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship [J] . JAMA Intern Med, 2015, 175 (6) : 959-967. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0533.
[5] XIONG Y, XU J, CAO W L, et al. Hydroxytyrosol improves strenuous exercise-associated cardiac pathological changes via modulation of mitochondrial homeostasis [J] . Food Funct, 2022, 13 (16) : 8676-8684. DOI: 10.1039/d2fo00839d.
[6] BULL F C, AL-ANSARI S S, BIDDLE S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour [J] . Br J Sports Med, 2020, 54 (24) : 1451-1462. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955.
[7] ZHANG J X, LONG F, DUAN T B, et al. Exercise training combined with alprostadil improves myocardial infarction and coronary microcirculation disorder in aged rats by inhibiting mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway activation [J] . Ann Transl Med, 2022, 10 (24) : 1324. DOI: 10.21037/atm-22-5763.
[8] FUJIE S, SANADA K, HAMAOKA T, et al. Time-dependent relationships between exercise training-induced changes in nitric oxide production and hormone regulation [J] . Exp Gerontol, 2022, 166: 111888. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111888.
[9] HONG J, PARK E, LEE J, et al. Exercise training mitigates ER stress and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis [J] . Sci Rep, 2021, 11 (1) : 15449. DOI: 10.1038/s41598-021-94944-5.
[10] WENNER M M, WELTI L M, DOW C A, et al. Aerobic exercise training reduces ET-1-mediated vasoconstriction and improves endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women [J] . Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 324 (6) : H732-H738. DOI: 10.1152/ajpheart.00674.2022.
[11] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J] . Nature, 2012, 481 (7382) : 463-468. DOI: 10.1038/nature10777.
[12] XIN C, ZHANG J L, HAO N B, et al. Irisin inhibits NLRP3 inflammasome activation in HG/HF incubated cardiac microvascular endothelial cells with H/R injury [J] . Microcirculation, 2022, 29 (8) : e12786. DOI: 10.1111/micc.12786.
[13] FLORI L, BENEDETTI G, CALDERONE V, et al. Hydrogen sulfide and irisin, potential allies in ensuring cardiovascular health [J] . Antioxidants, 2024, 13 (5) : 543. DOI: 10.3390/antiox13050543.
[14] KÖNIGSTEIN K, DIPLA K, ZAFEIRIDIS A. Training the vessels: molecular and clinical effects of exercise on vascular health-a narrative review [J] . Cells, 2023, 12 (21) : 2544. DOI: 10.3390/cells12212544.
[15] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes [J] . Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (1) : 52-63. DOI: 10.1038/s41569-019-0239-5.
[16] REN H, HU W Y, JIANG T, et al. Mechanical stress induced mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases: novel mechanisms and therapeutic targets [J] . Biomedecine Pharmacother, 2024, 174: 116545. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116545.
[17] PU L Y, MENG Q Y, LI S, et al. Laminar shear stress alleviates monocyte adhesion and atherosclerosis development via miR-29b-3p/CX3CL1 axis regulation [J] . J Cell Sci, 2022, 135 (14) : jcs259696. DOI: 10.1242/jcs.259696.
[18] MA L J, LI K F, WEI W X, et al. Exercise protects aged mice against coronary endothelial senescence via FUNDC1-dependent mitophagy [J] . Redox Biol, 2023, 62: 102693. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102693.
[19] YANG Z H, LIU Y X, LI Z Z, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies [J] . Biomedecine Pharmacother, 2023, 164: 115011. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115011.
[20] YAN F C, LI J, ZHANG W. Transplantation of endothelial progenitor cells: summary and prospect [J] . Acta Histochem, 2023, 125 (1) : 151990. DOI: 10.1016/j.acthis.2022.151990.
[21] MITSIOU G, TOKMAKIDIS S P, DINAS P C, et al. Endothelial progenitor cell mobilization based on exercise volume in patients with cardiovascular disease and healthy individuals: a systematic review and meta-analysis [J] . Eur Heart J Open, 2022, 2 (6) : oeac078. DOI: 10.1093/ehjopen/oeac078.
[22] FRODERMANN V, ROHDE D, COURTIES G, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells [J] . Nat Med, 2019, 25 (11) : 1761-1771. DOI: 10.1038/s41591-019-0633-x.
[23] GUI Y J, CHEN J Y, HU J H, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors improve angiogenic function of endothelial progenitor cells via ERK/p38-mediated miR-126 upregulation in myocardial infarction mice after exercise [J] . Exp Cell Res, 2020, 397 (2) : 112360. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112360.
[24] KOUREK C, BRIASOULIS A, ZOUGANELI V, et al. Exercise training effects on circulating endothelial and progenitor cells in heart failure [J] . J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9 (7) : 222. DOI: 10.3390/jcdd9070222.
[25] YANG M X, PAN Y X, LI K H, et al. Effects of exercise training on PPARβ/δ expression in skeletal muscle of rats with spontaneous hypertension [J] . Med Sci Sports Exerc, 2022, 54 (8) : 1309-1316. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002925.
[26] JIN Q, LIU T T, QIAO Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols [J] . Front Immunol, 2023, 14: 1185317. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185317.
[27] SUN M Y, ZHAO X Y, LI X Y, et al. Aerobic exercise ameliorates liver injury in Db/Db mice by attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation through the Nrf2 and JAK2/STAT3 signalling pathways [J] . J Inflamm Res, 2023, 16: 4805-4819. DOI: 10.2147/JIR.S426581.
[28] FLOCKHART M, NILSSON L C, TILLQVIST E N, et al. Glucosinolate-rich broccoli sprouts protect against oxidative stress and improve adaptations to intense exercise training [J] . Redox Biol, 2023, 67: 102873. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102873.

[29] FU S H, XING G S. Changes in serum irisin levels and their significance in carotid atherosclerosis associated with obesity [J]. Altern Ther Health Med, 2024: AT9172.
[30] TANVEER Y, SAIF U, LIM Y. Serum irisin levels are inversely correlated with the severity of coronary artery disease confirmed by coronary angiography: a comparative cross-sectional study [J]. Cureus, 2023, 15 (7): e41475. DOI: 10.7759/cureus.41475.
[31] KHAJEBISHAK Y, FAGHFOURI A H, SOLEIMANI A, et al. The potential relationship between serum irisin concentration with inflammatory cytokines, oxidative stress biomarkers, glycemic indices and lipid profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study [J]. J ASEAN Fed Endocr Soc, 2023, 38 (1): 45-51. DOI: 10.15605/jafes.038.01.13.
[32] DOS SANTOS J A C, VERAS A S C, BATISTA V R G, et al. Physical exercise and the functions of microRNAs [J]. Life Sci, 2022, 304: 120723. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120723.
[33] CHEN Q Y, JIANG Y N, GUAN X, et al. Aerobic exercise attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling and myocardial inflammation via upregulating miR-574-3p in mice [J]. Circ Heart Fail, 2024, 17 (3): e010569. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010569.
[34] COLLIER J J, SUOMI, OLÁHOVÁ M, et al. Emerging roles of ATG7 in human health and disease [J]. EMBO Mol Med, 2021, 13 (12): e14824. DOI: 10.15252/emmm.202114824.
[35] DAI M J, HILLMEISTER P. Exercise-mediated autophagy in cardiovascular diseases [J]. Acta Physiol, 2022, 236 (3): e13890. DOI: 10.1111/apha.13890.
[36] ALAO J P, LEGON L, DABROWSKA A, et al. Interplays of AMPK and TOR in autophagy regulation in yeast [J]. Cells, 2023, 12 (4): 519. DOI: 10.3390/cells12040519.
[37] 葛菲，高杉. 线粒体自噬在心力衰竭中的研究进展 [J/OL]. 中华高血压杂志，(2024-04-19) [2024-07-04]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5540.R.20240416.1442.004.html.
[38] HU S F, FENG J, WANG M, et al. Nrf1 is an indispensable redox-determining factor for mitochondrial homeostasis by integrating multi-hierarchical regulatory networks [J]. Redox Biol, 2022, 57: 102470. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102470.
[39] CHENG F Z, DUN Y S, CHENG J, et al. Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 601: 45-51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.02.058.
[40] CHEN Z L, ZHOU Z Q, PENG X Y, et al. Cardioprotective responses to aerobic exercise-induced physiological hypertrophy in zebrafish heart [J]. J Physiol Sci, 2021, 71 (1): 33. DOI: 10.1186/s12576-021-00818-w.
[41] JIANG L J, SHEN X L, DUN Y S, et al. Exercise combined with trimetazidine improves anti-fatal stress capacity through enhancing autophagy and heat shock protein 70 of myocardium in mice [J]. Int J Med Sci, 2021, 18 (7): 1680-1686. DOI: 10.7150/ijms.53899.
[42] CHEN Y L, MA Y C, TANG J, et al. Physical exercise attenuates age-related muscle atrophy and exhibits anti-ageing effects via the adiponectin receptor 1 signalling [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14 (4): 1789-1801. DOI: 10.1002/jcsm.13257.
[43] LIU J F, SU G, CHEN L X, et al. Irisin attenuates apoptosis following ischemia-reperfusion injury through improved mitochondria dynamics and ROS suppression mediated through the PI3K/akt/mTOR axis [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60 (8): 4261-4272. DOI: 10.1007/s12035-023-03336-5.
[44] GUO C, CHEN M J, ZHAO J R, et al. Exercise training improves cardiac function and regulates myocardial mitophagy differently in ischaemic and pressure-overload heart failure mice [J]. Exp Physiol, 2022, 107 (6): 562-574. DOI: 10.1113/EP090374.
[45] ANTONIADES C, TOUSOULIS D, VAVLUKIS M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers [J]. Eur Heart J, 2023, 44 (38): 3827-3844. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad484.
[46] LIU S W, JIANG W H, LIU C, et al. Chinese chestnut shell polyphenol extract regulates the JAK2/STAT3 pathway to alleviate high-fat diet-induced, leptin-resistant obesity in mice [J]. Food Funct, 2023, 14 (10): 4807-4823. DOI: 10.1039/d3fo00604b.
[47] HILL M A, YANG Y, ZHANG L P, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease [J]. Metabolism, 2021, 119: 154766. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
[48] HAGANES K L, SILVA C P, EYJÓLFSDÓTTIR S K, et al. Time-restricted eating and exercise training improve HbA1c and body composition in women with overweight/obesity: a randomized controlled trial [J]. Cell Metab, 2022, 34 (10): 1457-1471.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.003.
[49] QIU Y, PAN X, CHEN Y W, et al. Hallmarks of exercised heart [J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 164: 126-135. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.12.004.
[50] SCHLEH M W, AHN C, RYAN B J, et al. Both moderate- and high-intensity exercise training increase intramyocellular lipid droplet abundance and modify myocellular distribution in adults with obesity [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 325 (5): E466-E479. DOI: 10.1152/ajpendo.00093.2023.
[51] DAEMEN S, GEMMINK A, BROUWERS B, et al. Distinct lipid droplet characteristics and distribution unmask the apparent contradiction of the athlete's paradox [J]. Mol Metab, 2018, 17: 71-81. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.08.004.
[52] XIA W M, VEERAGANDHAM P, CAO Y, et al. Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation [J]. Nat Metab, 2024, 6 (2): 273-289. DOI: 10.1038/s42255-024-00978-0.
[53] HADJISPYROU S, GIANNOPOULOS A, PHILIPPOU A, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenic obesity: the role of exercise [J]. J Clin Med, 2023, 12 (17): 5628. DOI: 10.3390/jcm12175628.
[54] OIKONOMOU E K, WILLIAMS M C, KOTANIDIS C P, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography [J]. Eur Heart J, 2019, 40 (43): 3529-3543.



DOI：10.1093/eurheartj/ehz592.

[55] CHENG C K，DING H Y，JIANG M C，et al. Perivascular adipose tissue：fine-tuner of vascular redox status and inflammation［J］. Redox Biol，2023，62：102683. DOI：10.1016/j.redox.2023.102683.

[56] FU M X，SHU S R，PENG Z M，et al. Single-cell RNA sequencing of coronary perivascular adipose tissue from end-stage heart failure patients identifies SPP1+ macrophage subpopulation as a target for alleviating fibrosis［J］. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2023，43（11）：2143-2164. DOI：10.1161/ATVBAHA.123.319828.

[57] LIU X J，JIANG X，HU J，et al. Exercise attenuates high-fat diet-induced PVAT dysfunction through improved inflammatory response and BMP4-regulated adipose tissue browning［J］. Front Nutr，2024，11：1393343. DOI：10.3389/fnut.2024.1393343.

[58] EVANS B R，YERLY A，VAN DER VORST E P C，et al. Inflammatory mediators in atherosclerotic vascular remodeling［J］. Front Cardiovasc Med，2022，9：868934. DOI：10.3389/fcvm.2022.868934.

[59] SHI N J，XIA J B，WANG C G，et al. Aerobic exercise prevents arterial stiffness and attenuates hyperexcitation of sympathetic nerves in perivascular adipose tissue of mice after transverse aortic constriction［J］. Int J Mol Sci，2022，23（19）：11189. DOI：10.3390/ijms231911189.

[60] WANG K，LIU C Y，ZHOU L Y，et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p［J］. Nat Commun，2015，6：6779. DOI：10.1038/ncomms7779.

[61] DIAO H，LIU B，SHI Y，et al. MicroRNA-210 alleviates oxidative stress-associated cardiomyocyte apoptosis by regulating BNIP3［J］. Biosci Biotechnol Biochem，2017，81（9）：1712-1720.DOI：10.1080/09168451.2017.1343118.

（收稿日期：2024-07-10；修回日期：2024-09-10）

（本文编辑：毛亚敏）